

総括報告書

作成日：2019年2月20日

JCOG0501：「根治切除可能な大型3型・4型胃癌に対する術前TS-1 + CDDP 併用療法による第III相試験」

研究代表者 笹子 三津留 淀川キリスト教病院 外科
研究事務局 岩崎 善毅 イムス東京葛飾総合病院 外科
グループ代表者 寺島 雅典 静岡県立静岡がんセンター 胃外科

1 臨床研究の名称等

研究名称	根治切除可能な大型3型・4型胃癌に対する術前TS-1 + CDDP 併用療法による第III相試験
------	--

試験概要	<p>目的 肉眼的に根治切除可能な大型3型および4型胃癌を対象とし、術前S-1・CDDP療法＋手術＋術後S-1補助化学療法が、標準治療である手術＋術後S-1補助化学療法に対して優れていることをランダム化比較試験にて検証する。</p> <p>対象 1) 内視鏡生検にて、胃癌(組織型分類の一般型のいずれか)が証明されている。 2) 肉眼型分類にて、3型または4型。 3) 肉眼型分類が3型の場合、腫瘍の最大径が8cm以上。 4) 肉眼的根治切除可能と考えられる。 5) 登録前の腹腔鏡検査にて、肉眼的な根治切除不能因子を認めない。ただし、胃に近接する腹膜(横行結腸より頭側、大網を含む)への播種や、腹膜洗浄細胞診陽性は適格とする。 6) 登録前の画像診断で、食道浸潤が3cm以下。 7) 登録時の年齢が20歳以上、75歳以下である。 8) Performance Status(ECOG): 0、1。 9) 化学療法・放射線療法の既往が無く、胃癌に対して一切の手術療法の既往が無い。 10) 胃癌の主病巣からの明らかな出血や腸管の著明な狭窄がない。 11) 十分な経口摂取が可能である。 12) 十分な臓器機能を有する。 13) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。</p> <p>治療 A群: 手術＋術後化療群 胃切除術を施行後、術後6週以内にS-1の投与を開始し、術後1年まで投与を継続する。 B群: 手術＋術前・術後化療群 術前補助化学療法: {S-1+CDDP療法(S-1:day 1~21[3週投与+1週休薬]、CDDP:day 8)を4週1コースとして合計2コース行う。術前補助化学療法終了後に胃切除術を施行する。胃切除術を施行後、術後6週以内にS-1の投与を開始し、術後1年まで投与を継続する。</p> <p>エンドポイント Primary endpoint: 全生存期間 Secondary endpoints: 無増悪生存期間(PFS)、術前補助化学療法の奏効割合、治療完遂割合(B群のみ)、根治切除割合、有害事象</p> <p>登録数・研究期間 予定登録数: 316例 登録期間: 7.5年。追跡期間: 登録終了後4年4か月。総研究期間: 11年10か月 <ver1.1での追記事項> 第1回プロトコール改訂により予定登録数は316例、登録期間は6年6か月とする。</p>
------	---

	<p>ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。</p> <p><ver1.4での追記事項> 登録期間は7年6か月とする。</p> <p><ver1.6での追記事項> 追跡期間は4年4か月とする。</p>
--	---

2 臨床研究結果の要約

観察期間終了日	2018年4月12日																																																																																																								
Completion date	April 12, 2018																																																																																																								
実施症例数	316人																																																																																																								
Result actual enrolment	316																																																																																																								
臨床研究の対象者の背景情報	<p>2005年10月から2013年7年までに本邦の44施設から316例が患者登録され、両群のプロトコル治療にS-1術後補助化学療法を追加するためのプロトコル改訂後に登録された300例(A群149例、B群151例)が有効性解析対象となった。</p> <p>A群(手術+術後補助化学療法)に149例、B群(術前補助化学療法(S-1+CDDP療法)+手術+術後補助化学療法)に151例の患者が主解析対象となった。年齢中央値は、A群62歳、B群64歳。男女比はA群が男性60%、女性40%、B群が男性58%、女性42%であり、年齢、性別は両群ほぼ均等に割り付けられていた。PSについてはPS1の割合がA群5.4%に対しB群1.3%とA群でPSが不良である患者の割合が高かった。大型3型と4型の割合、術前壁深達度、リンパ節転移状況、cStageについては、ほぼ両群均等に割り付けられていた。腹膜転移については、腹膜転移ありの割合がA群0.7%に対しB群3.3%とB群で高かった。腹腔細胞診については、CY1の割合がA群18.8%、B群21.2%と両群でほぼ同じ割合であった。</p>																																																																																																								
Baseline Characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">Arm A (n=149)</th> <th colspan="2">Arm B (n=151)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>n</th> <th>(%)</th> <th>n</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>Median (range)</td> <td>62 years</td> <td>(28-75)</td> <td>64 years</td> <td>(30-75)</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td>Male / Female</td> <td>89 / 60</td> <td>(59.7 / 40.3)</td> <td>87 / 64</td> <td>(57.6 / 42.4)</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS</td> <td>0 / 1</td> <td>141 / 8</td> <td>(94.6 / 5.4)</td> <td>149 / 2</td> <td>(98.7 / 1.3)</td> </tr> <tr> <td>Macroscopic</td> <td>Type 3 / 4</td> <td>58 / 91</td> <td>(38.9 / 61.1)</td> <td>55 / 96</td> <td>(36.4 / 63.6)</td> </tr> <tr> <td>T status</td> <td>cT1/cT2/cT3/cT4</td> <td>0 / 28 / 118 / 3</td> <td>(0.0/18.8/79.2/2.0)</td> <td>0 / 17 / 128 / 6</td> <td>(0.0/11.2/84.8/4.0)</td> </tr> <tr> <td>LN status</td> <td>cN0/cN1/cN2</td> <td>50 / 62 / 37</td> <td>(33.6/41.6/24.8)</td> <td>55 / 67 / 29</td> <td>(36.4/44.4/19.2)</td> </tr> <tr> <td>Histological type</td> <td>Diff./Undiff.</td> <td>32 / 117</td> <td>(21.5 / 78.5)</td> <td>39 / 112</td> <td>(25.8 / 74.2)</td> </tr> <tr> <td>Esophageal invasion</td> <td>Absence/Presence</td> <td>135 / 14</td> <td>(90.6 / 9.4)</td> <td>143 / 8</td> <td>(94.7 / 5.3)</td> </tr> <tr> <td>Peritoneal metastasis</td> <td>P0/minimal P1</td> <td>148 / 1</td> <td>(99.3 / 0.7)</td> <td>146 / 5</td> <td>(96.7 / 3.3)</td> </tr> <tr> <td>Peritoneal cytology</td> <td>CY0/CY1</td> <td>121 / 28</td> <td>(81.2 / 18.8)</td> <td>119 / 32</td> <td>(78.8 / 21.2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">cStage</td> <td>IA</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>IB</td> <td>12</td> <td>(8.0)</td> <td>6</td> <td>(4.0)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>43</td> <td>(28.9)</td> <td>48</td> <td>(31.8)</td> </tr> <tr> <td>IIIA</td> <td>41</td> <td>(27.5)</td> <td>40</td> <td>(26.5)</td> </tr> <tr> <td>IIIB</td> <td>24</td> <td>(16.1)</td> <td>20</td> <td>(13.2)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>IV</td> <td>29</td> <td>(19.5)</td> <td>37</td> <td>(24.5)</td> </tr> </tbody> </table>			Arm A (n=149)		Arm B (n=151)				n	(%)	n	(%)	Age	Median (range)	62 years	(28-75)	64 years	(30-75)	Sex	Male / Female	89 / 60	(59.7 / 40.3)	87 / 64	(57.6 / 42.4)	ECOG PS	0 / 1	141 / 8	(94.6 / 5.4)	149 / 2	(98.7 / 1.3)	Macroscopic	Type 3 / 4	58 / 91	(38.9 / 61.1)	55 / 96	(36.4 / 63.6)	T status	cT1/cT2/cT3/cT4	0 / 28 / 118 / 3	(0.0/18.8/79.2/2.0)	0 / 17 / 128 / 6	(0.0/11.2/84.8/4.0)	LN status	cN0/cN1/cN2	50 / 62 / 37	(33.6/41.6/24.8)	55 / 67 / 29	(36.4/44.4/19.2)	Histological type	Diff./Undiff.	32 / 117	(21.5 / 78.5)	39 / 112	(25.8 / 74.2)	Esophageal invasion	Absence/Presence	135 / 14	(90.6 / 9.4)	143 / 8	(94.7 / 5.3)	Peritoneal metastasis	P0/minimal P1	148 / 1	(99.3 / 0.7)	146 / 5	(96.7 / 3.3)	Peritoneal cytology	CY0/CY1	121 / 28	(81.2 / 18.8)	119 / 32	(78.8 / 21.2)	cStage	IA	0	(0.0)	0	(0.0)	IB	12	(8.0)	6	(4.0)	II	43	(28.9)	48	(31.8)	IIIA	41	(27.5)	40	(26.5)	IIIB	24	(16.1)	20	(13.2)		IV	29	(19.5)	37	(24.5)
		Arm A (n=149)		Arm B (n=151)																																																																																																					
		n	(%)	n	(%)																																																																																																				
Age	Median (range)	62 years	(28-75)	64 years	(30-75)																																																																																																				
Sex	Male / Female	89 / 60	(59.7 / 40.3)	87 / 64	(57.6 / 42.4)																																																																																																				
ECOG PS	0 / 1	141 / 8	(94.6 / 5.4)	149 / 2	(98.7 / 1.3)																																																																																																				
Macroscopic	Type 3 / 4	58 / 91	(38.9 / 61.1)	55 / 96	(36.4 / 63.6)																																																																																																				
T status	cT1/cT2/cT3/cT4	0 / 28 / 118 / 3	(0.0/18.8/79.2/2.0)	0 / 17 / 128 / 6	(0.0/11.2/84.8/4.0)																																																																																																				
LN status	cN0/cN1/cN2	50 / 62 / 37	(33.6/41.6/24.8)	55 / 67 / 29	(36.4/44.4/19.2)																																																																																																				
Histological type	Diff./Undiff.	32 / 117	(21.5 / 78.5)	39 / 112	(25.8 / 74.2)																																																																																																				
Esophageal invasion	Absence/Presence	135 / 14	(90.6 / 9.4)	143 / 8	(94.7 / 5.3)																																																																																																				
Peritoneal metastasis	P0/minimal P1	148 / 1	(99.3 / 0.7)	146 / 5	(96.7 / 3.3)																																																																																																				
Peritoneal cytology	CY0/CY1	121 / 28	(81.2 / 18.8)	119 / 32	(78.8 / 21.2)																																																																																																				
cStage	IA	0	(0.0)	0	(0.0)																																																																																																				
	IB	12	(8.0)	6	(4.0)																																																																																																				
	II	43	(28.9)	48	(31.8)																																																																																																				
	IIIA	41	(27.5)	40	(26.5)																																																																																																				
	IIIB	24	(16.1)	20	(13.2)																																																																																																				
	IV	29	(19.5)	37	(24.5)																																																																																																				

<p>臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報</p>	<p>本試験は 2005 年 10 月に登録を開始したが、術後補助療法として S-1 の有効性を検証する ACTS-GC 試験の有効中止を受けて、治癒切除後の stage II/III 胃癌に対し S-1 を術後補助化学療法として 1 年間内服することが標準治療となった。本試験では両群のプロトコル治療に S-1 術後補助化学療法を追加するためのプロトコル改訂を行った。プロトコル改訂のため、本試験は 16 例の患者登録時点の 2006 年 7 月 25 日をもって登録を一時中止し、第 1 回プロトコル改訂承認後の 2007 年 2 月 20 日より登録を再開した。その後の登録ペースは平均 3 例/月で予定登録数を下回ったため、肉眼的に根治切除可能な P1、CY1 を含めた P0CY1、P1CY0、P1CY1 を試験の対象とすることとし、第 2 回プロトコル改訂を行い 2009 年 7 月 9 日に発効された。第 2 回のプロトコル改訂で追加された対象群の予後はプロトコル改訂前の対象の予後とほぼ同等であることから登録予定数の変更は行わなかった。その後、2012 年 5 月 30 日に発効された第 4 回プロトコル改訂で登録期間を 7.5 年に延長した後は順調に患者登録が伸び、2013 年 7 月 19 日に 316 例目の登録を以って患者登録を終了した。施設ごとの患者登録数は、静岡県立静岡がんセンターが 38 例と最も多く、ついで都立駒込病院の 32 例、兵庫医科大学の 21 例、国立がん研究センター中央病院の 20 例であった。上位 4 施設で全登録患者数の約 1/3 を占めた。44 施設から 1 例以上の登録があった。</p>
<p>Participant flow</p>	<p>The diagram illustrates the participant flow from 316 randomized patients. It is divided into two arms: Arm A and Arm B. Arm A starts with 158 assigned patients, all eligible, with 9 excluded. 149 are included in efficacy analysis. 2 did not receive gastrectomy. 147 received gastrectomy, with 116 completing curative resection and 31 not completing. 4 completed and 37 did not complete. 106 received adjuvant Cx, with 70 completed and 13 PD, 21 AE or refusal related to AE, and 2 others. Arm B starts with 158 assigned patients, 156 eligible, and 2 ineligible. 7 are excluded. 151 are included in efficacy analysis. 4 did not receive NAC. 147 received NAC, with 133 completing and 14 not completing (2 due to disease progression, 12 due to AE or pts refusal related to AE). 8 did not receive gastrectomy (5 due to disease progression, 2 due to AE or pts refusal related to AE, 1 due to TRD). 139 received gastrectomy, with 115 completing curative resection and 24 not completing. 27 did not complete. 117 received adjuvant Cx, with 71 completed and 15 PD, 25 AE or refusal related to AE, and 1 refusal unrelated to AE.</p>
<p>疾病等の発生状況のまとめ</p>	<p>B 群における術前補助化学療法の安全性を解析した集団(147 例)での主な Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少(29.3%)、食欲不振(11.6%)、下痢(4.8%)などであった。胃切除術の安全性を解析した集団(A 群 147 例、B 群 139 例)での Grade 3 以上の手術合併症発現割合は A 群 10.9%(16 例)、B 群 6.5%(9 例)であり、治療関連死(手術死亡数)は A 群で 2 例(敗血症、イレウス)、B 群で 1 例(イレウス)に認められた。</p>

Adverse events

TRD : Three treatment-related deaths occurred (arm A : sepsis, ileus, arm B : ileus).

Toxicities of neoadjuvant chemotherapy (NAC) (n=147)

Toxicities	G1	G2	G3	G4	% Grade \geq 3
Leukocytes	15	47	9	2	7.5
Hemoglobin	79	51	5	1	4.1
Platelets	87	10	1	0	0.7
Neutrocytes	39	37	37	6	29.3
Total Biliirubin	14	5	0	0	0
AST	32	1	0	0	0
ALT	39	7	0	0	0
Creatinin	52	5	0	0	0
Nausea	49	23	8	0	5.4
Vomiting	13	10	4	0	2.7
Anorexia	43	36	17	0	11.6
Diarrhea	21	14	7	0	4.8
Stomatitis	14	2	2	0	1.4
Fatigue	42	17	4	0	2.7
F e b r i l e netropenia	-	-	1	0	0.7

Operative morbidity and mortality

CTCAE v4.0	Arm A (n=147)		Arm B (n=139)	
	n	(%)	n	(%)
Grade \geq 2	37	25.1	22	15.8
Grade \geq 3	16	10.9	9	6.5
Grade 4	1	0.7	0	0

	Arm A (n=147)	Arm B (n=139)
Reoperation	6	1
Mortality	2	1

<p>主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果</p>	<p>本試験の主要評価項目である3年全生存割合(OS)はA群62.4%(95% CI: 54.1-69.6)、B群60.9%(95% CI: 52.7-68.2) [ハザード比(HR)=0.92、95% CI: 0.68-1.24、p=0.284]であり、B群(術前補助化学療法(S-1+CDDP療法)+手術+術後補助化学療法)の、A群(手術+術後補助化学療法)に対する優越性は認められなかった。</p> <p>3年無増悪生存割合(PFS)はA群、B群ともに47.7%(95% CI: 39.4-55.4)、(HR=0.98、95% CI: 0.74-1.29、p=0.98)であった。また、B群において、術前補助化学療法の病理学的奏効割合(ORR)は51.0%(77例/151例、95% CI: 42.7-59.2)であった。根治切除割合はA群65.1%(97例/149例、95% CI: 56.9-72.7)、B群73.5%(111例/151例、95% CI: 65.7-80.4)であった。</p> <p>3年OSおよび3年PFSの結果より試験治療による予後の延長は認められなかった。しかし、第II相試験であるJCOG0210に比較して両群ともにOSおよびPFSの延長が見られたのはACTS-GCの結果を受けてS-1の補助化学療法が行われたためと考えられる。また、JCOG0210における術前補助化学療法の病理学的奏効割合(48%)、根治切除割合(73.5%)はほぼ同等で再現性が証明されたと考える。</p>																																																																		
<p>Outcome measures</p>	<p>Overall Survival (n=300)</p> <table border="1" data-bbox="571 801 1337 1059"> <thead> <tr> <th></th> <th>Arm A</th> <th>Arm B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3-year OS (95% CI)</td> <td>62.4% (54.1-69.6)</td> <td>60.9% (52.7-68.2)</td> </tr> <tr> <td>HR (95% CI)</td> <td colspan="2">0.92 (95% CI 0.68-1.24)</td> </tr> <tr> <td>One-sided p value</td> <td colspan="2">0.284</td> </tr> </tbody> </table> <p>Progression-free survival (n=300)</p> <table border="1" data-bbox="523 1104 1369 1294"> <thead> <tr> <th></th> <th>Arm A</th> <th>Arm B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3-year PFS (95% CI)</td> <td>47.7% (39.4-55.4)</td> <td>47.7% (39.4-55.4)</td> </tr> <tr> <td>HR (95% CI)</td> <td colspan="2">0.98 (95% CI 0.74-1.29)</td> </tr> <tr> <td>Two-sided p value</td> <td colspan="2">0.87</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pathological response (Arm B, n=151)</p> <table border="1" data-bbox="523 1350 1369 1518"> <thead> <tr> <th>Grade</th> <th>0</th> <th>1a</th> <th>1b</th> <th>2</th> <th>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Residual tumor</td> <td>100%</td> <td>>2/3</td> <td>1/3-2/3</td> <td><1/3</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>15</td> <td>41</td> <td>30</td> <td>44</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>% (/151)</td> <td>9.9%</td> <td>27.2%</td> <td>19.9%</td> <td>29.1%</td> <td>2.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Residual tumor <2/3 : 51.0% (77/151) Residual tumor <1/3 : 31.1% (47/151)</p> <p>Proportion of treatment completion</p> <table border="1" data-bbox="539 1641 1337 1910"> <thead> <tr> <th></th> <th>Arm A (n=149)</th> <th>Arm B (n=151)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Curative resection [95% CI]</td> <td>97 (65.1%) [56.9-72.7]</td> <td>111 (73.5%) [65.7-80.4]</td> </tr> <tr> <td>NAC + surgery [95% CI]</td> <td colspan="2">103 (68.2%) [60.2-75.5]</td> </tr> <tr> <th></th> <th>Arm A (n=106)</th> <th>Arm B (n=112)</th> </tr> <tr> <td>Adjuvant Cx</td> <td>70 (66.0%)</td> <td>71 (63.4%)</td> </tr> <tr> <td>Reason for discontinuation</td> <td>13 PD/21 AE related/ 2 others</td> <td>15 PD/25 AE related /1 AE unrelated</td> </tr> </tbody> </table>		Arm A	Arm B	3-year OS (95% CI)	62.4% (54.1-69.6)	60.9% (52.7-68.2)	HR (95% CI)	0.92 (95% CI 0.68-1.24)		One-sided p value	0.284			Arm A	Arm B	3-year PFS (95% CI)	47.7% (39.4-55.4)	47.7% (39.4-55.4)	HR (95% CI)	0.98 (95% CI 0.74-1.29)		Two-sided p value	0.87		Grade	0	1a	1b	2	3	Residual tumor	100%	>2/3	1/3-2/3	<1/3	0%	n	15	41	30	44	3	% (/151)	9.9%	27.2%	19.9%	29.1%	2.0%		Arm A (n=149)	Arm B (n=151)	Curative resection [95% CI]	97 (65.1%) [56.9-72.7]	111 (73.5%) [65.7-80.4]	NAC + surgery [95% CI]	103 (68.2%) [60.2-75.5]			Arm A (n=106)	Arm B (n=112)	Adjuvant Cx	70 (66.0%)	71 (63.4%)	Reason for discontinuation	13 PD/21 AE related/ 2 others	15 PD/25 AE related /1 AE unrelated
	Arm A	Arm B																																																																	
3-year OS (95% CI)	62.4% (54.1-69.6)	60.9% (52.7-68.2)																																																																	
HR (95% CI)	0.92 (95% CI 0.68-1.24)																																																																		
One-sided p value	0.284																																																																		
	Arm A	Arm B																																																																	
3-year PFS (95% CI)	47.7% (39.4-55.4)	47.7% (39.4-55.4)																																																																	
HR (95% CI)	0.98 (95% CI 0.74-1.29)																																																																		
Two-sided p value	0.87																																																																		
Grade	0	1a	1b	2	3																																																														
Residual tumor	100%	>2/3	1/3-2/3	<1/3	0%																																																														
n	15	41	30	44	3																																																														
% (/151)	9.9%	27.2%	19.9%	29.1%	2.0%																																																														
	Arm A (n=149)	Arm B (n=151)																																																																	
Curative resection [95% CI]	97 (65.1%) [56.9-72.7]	111 (73.5%) [65.7-80.4]																																																																	
NAC + surgery [95% CI]	103 (68.2%) [60.2-75.5]																																																																		
	Arm A (n=106)	Arm B (n=112)																																																																	
Adjuvant Cx	70 (66.0%)	71 (63.4%)																																																																	
Reason for discontinuation	13 PD/21 AE related/ 2 others	15 PD/25 AE related /1 AE unrelated																																																																	
<p>簡潔な要約</p>	<p>根治切除可能な大型3型および4型胃癌に対して術前補助化学療法であるS-1+CDDP療法は推奨されず、根治切除+術後補助化学療法が標準治療である。本試験における両群のOSとRFSは過去の報告に比べ大きく上回っていることから、大型3型および4型胃癌に対しても、十分なD2郭清を伴う根治</p>																																																																		

	手術＋術後補助化学療法を行うことで良好な予後が期待できる。
Brief summary	Additional NAC with S-1 plus CDDP is not recommended for type 4 or large type 3 gastric cancer. D2 surgery plus S-1 adjuvant chemotherapy remains standard treatment.
公開予定日	非該当
結果に関する最初の出版物での発表日	未公表
Date of the first journal publication of results	-
結果と出版物に関するURL(複数可)	未公表
URL hyperlink(s) related to results and publications	-